

Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. F. Rintelen)

UNTERSUCHUNGEN MIT "MYDRIATICUM ROCHE"

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Edwin Kaeslin

von Beckenried, Nidwalden

1958

ARNAUD DRUCK BERN 1962

Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. F. Rintelen)

UNTERSUCHUNGEN MIT "MYDRIATICUM ROCHE"

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

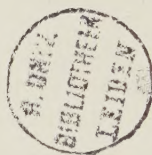
vorgelegt von

Edwin Kaeslin

von Beckenried, Nidwalden

ARNAUD DRUCK BERN 1962

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET



Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. F. Rintelen.

Tag der Promotion: 23. Dezember 1958

Seit August 1955 steht ein neues Mydriaticum zur Verfügung, das von der Firma Hoffmann-La Roche entwickelt und pharmakologisch geprüft wurde. Es handelt sich um ein Tropasäurederivat, N-äthyl-N- γ -Piperidyl-tropasäureamid. Die Substanz ist heute als 0,5%ige Lösung im Handel. Den Tropffläschchen ist als Antisepticum Phenyl-Mercurinitrat (0,1%) zugesetzt.

Zur medikamentösen Erweiterung der Pupille stehen uns im Prinzip zwei Arten von Mydriatica, die Parasympathicolytica und Sympathomimetica, zur Verfügung. Das zur ersten Gruppe gehörende "Mydriaticum Roche" besitzt als atropinähnliche und dem Syntropan nahestehende Substanz neurotrope und muskultrope spasmolytische Eigenschaften.

Dieses Mydriaticum ist vom Herbst 1955 bis Herbst 1958 in der Basler Augenklinik bei annähernd 6000 Patienten zur Anwendung gekommen.

In diesem Zeitraum haben sich verschiedene Autoren über die Wirkungsweise der gleichen Substanz geäußert; so führten zunächst HOLLWICH und ULMER Untersuchungen an 71 Personen aller Altersklassen durch. STAENGLLEN verwendete 0,5% ige Lösung bei 100 und 0,3%ige Lösung bei 50 Patienten. VILMAR und BUCHMANN stellten ihre Untersuchungen an 25 Patienten (42 Augen) an. HOLLWICH und ULMER beobachteten, dass bei Applikation eines Tropfens der Lösung nach einer Latenzzeit von 10 Minuten in allen Fällen eine messbare Pupillenerweiterung eintritt. Die maximale Pupillenerweiterung wurde in der Mehrzahl der Fälle nach 40 Minuten erreicht - bei einem mittleren Höchstwert der Pupillenweite von 6,9 mm. Der maximale Erweiterungseffekt hielt 60 bis 90 Minuten an, die Ausgangsweite der Pupille war nach 6 Stunden erreicht. Wie HOLLWICH und ULMER so fand auch STAENGLLEN keine Differenz der Wirkung zwischen einer 0,5 und 0,3%igen wässrigen, isotonischen Lösung. Der gleiche Autor sah auch keinen Unterschied im Effekt, ob er 1 oder 2 Tropfen, im Abstand von 3 Minuten gegeben, applizierte. Er machte die Erfahrung, dass ein Wirkungseintritt schon nach 5 Minuten erfolgt und die Pupillenerweiterung gewöhnlich nach 15 Minuten ihr Maximum erreicht, eine Wirkung, die im Mittel 90 bis 120 Minuten anhält. Nach 6, spätestens nach 8 Stunden hat die Pupillenweite den Ausgangspunkt erreicht. Das Maximum der Pupillenweite betrug bei 93% der Untersuchten 8 oder 9 mm. VILMAR und BUCHMANN beobachteten, dass die Pupillenerweiterung nach 30 bis 40 Minuten erreicht wird und das Nachlassen der Wirkung bei der Mehrzahl der Fälle nach 50 Minuten beginnt. Die grösste Pupillenweite betrug 5,0 bis 6,0 mm. Während STAENGLLEN die Ansicht vertritt, dass sich bei älteren Personen die Sklerose der Iris genau so wenig überwinden lässt wie mit anderen Präparaten, fiel RINTELEN die rasch eintretende, kräftige Pupillenerweiterung auch bei über 80 jährigen Patienten auf; bei diesen betrug die mittlere Pupillenweite nach einer 1/2 Stunde im Mittel 7 mm.

Die oben genannten Autoren befassen sich auch mit dem Einfluss auf die Akkommodation. HOLLWICH und ULMER stellten gleichlaufend zur Pupillenerweiterung eine Verminderung der Akkommodationsbreite fest, mit einem Maximum zur Zeit der grössten Pupillenweite. Je nach dem Alter des Patienten betrug die Abnahme zwischen 1,2 und 8,0 dptr. Die Wirkung auf die Akkommodation überdauerte die Wirkung auf die Pupillenweite um 1 bis 2 Stunden (messbar, aber nicht subjektiv empfunden). Nach STAENGLEN geht die Akkommodationsparese der Pupillenerweiterung voraus. Die Einengung der Akkommodationsbreite betrug:

bei 10 - 20 jährigen 5 - 13 dptr.

bei 20 - 40 jährigen 4 - 9 dptr.

bei 40 - 50 jährigen 1 - 4 dptr.

Nach 65 - 90 Minuten war die physiologische Akkommodationsbreite wieder vorhanden. Praktisch kaum messbare Veränderungen des Akkommodationsbereiches stellten VILMAR und BUCHMANN fest. TERNES, der das Mydriaticum Roche an 98 Personen bis zum 35. Lebensjahr testete, stellte eine vollständige Akkommodationslähmung nach 20 Minuten fest, die nach 2 bis 3 Stunden behoben war.

Alle Autoren äusserten sich auch über den Einfluss des Mydriaticum auf den Augennendruck. HOLLWICH und ULMER konnten nur in 3 Fällen einen Anstieg der Tension bis zu 3 mm Hg messen, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle jedoch ein Absinken, zum Teil bis zu 6 mm Hg. Eine Druckzunahme, im allgemeinen von 2-3 mm Hg, wurde von STAENGLEN gemessen. RINTELEN wies auf das Ausbleiben einer Drucksteigerung selbst bei 80-jährigen hin. VILMAR und BUCHMANN konnten weder bei gesunden noch bei an Glaukom erkrankten Augen einen Druckanstieg beobachten, in einigen Fällen dagegen eine Drucksenkung. TERNES fand bei 60 augengesunden Versuchspersonen nie eine Drucksteigerung. In allen Augen, bei denen nach Homatropinanwendung der intraokulare Druck anstieg, bewirkte auch das Testmydriaticum eine pathologische Drucksteigerung, in der Regel noch ausgesprochener als mit Homatropin.

Unsere Aufgabe war es, zu prüfen, ob mit dem neuen Stoff, dem Mydriaticum Roche, ein Pharmakon entwickelt wurde, das in der Hauptsache die Eigenschaften guter Pupillenerweiterung und kurzer Wirkungsdauer kombiniert besitze. Mit diesen Qualitäten wäre es in besonderem Masse in der Ophthalmologie als Diagnosticum geeignet. An ein diagnostisches Mydriaticum sind folgende Anforderungen zu stellen:

- 1.) Rascher Wirkungseintritt.
- 2.) Ausgiebige Mydriasis - auch bei Belichtung.
- 3.) Kurze Wirkungsdauer.
- 4.) Nicht-Beeinflussung des intraokularen Druckes.
- 5.) Nicht-Beeinflussung der Akkommodationsfähigkeit.

Unter diesen Gesichtspunkten haben wir das neue Mydriaticum geprüft.

Versuchsanordnung

Es wurden dem sitzenden oder liegenden Patienten im Abstände von 2 Minuten 3mal je 1 Tropfen in den unteren Conjunctivalsack instilliert. Vorgängig wurde, bei konstanter Beleuchtung (50 Lux), der Pupillendurchmesser mit dem HAAB'SCHEN Pupillometer bestimmt. In der ersten 1/2 Stunde wurden die Veränderungen des Pupillendurchmessers alle 5 Minuten, in der zweiten 1/2 Stunde alle 10 Minuten, von da ab stündlich bis zur 10. Stunde registriert. (Bei vergleichenden Versuchen mit 1%igem Homatropin und 5%igem Ephedrin wurde die Ablesungsdauer auf 48 Stunden ausgedehnt).

Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 5 und 76 Jahren.

Die Untersuchungen der Akkommodationsbreite wurden mit dem SCHEINER'SCHEN Proximeter durchgeführt.

Zur Bestimmung des intraokularen Druckes kam das SCHIÖETZ'SCHE Tonometer zu Anwendung. In Bezug auf den Wirkungseintritt und die Dauer der Mydriase wurden die Patienten in 3 Altersklassen eingeteilt. (5-10 Jährige, 20-40 Jährige und 50-70 Jährige).

Der Einfluss auf die Akkommodationsbreite wurde an Individuen im Alter von 10-40 Jahren geprüft.

Der Einfluss auf den intraokularen Druck wurde gemessen:

- 1.) An Augengesunden
- 2.) An Glaukoma Patienten mit weitem Kammerwinkel
- 3.) An Glaukoma Patienten mit sehr engem Kammerwinkel
(gonioskopisch verifiziert).

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden graphisch dargestellt und zwar demonstrieren Abbildungen 1-6 (100 Versuchspersonen):

- a) Wirkungseintritt
- b) Wirkungsmaximum
- c) Dauer der maximalen Mydriase
- d) Wirkungsabfall
- e) Wirkungsende

Aus den ersten Abbildungen geht hervor, dass im Vergleich mit der Wirkung der an der Basler Augenklinik zur Anwendung gebrachten diagnostischen Mydriatica,

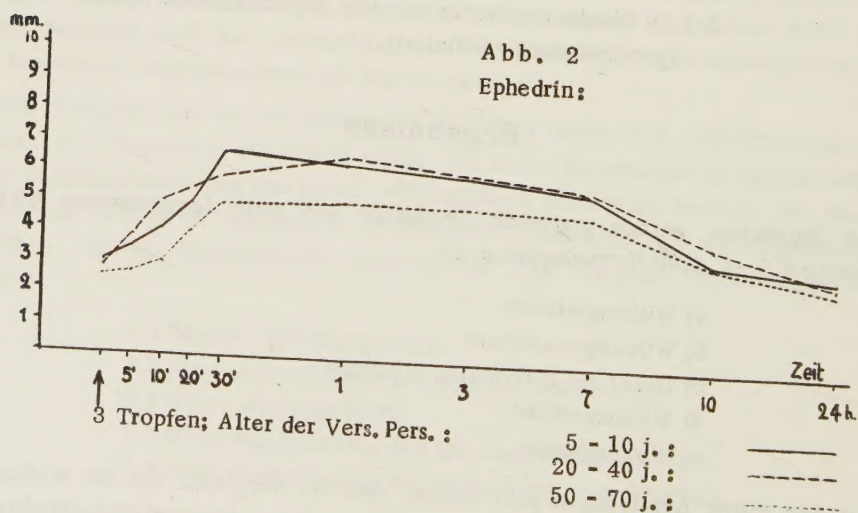
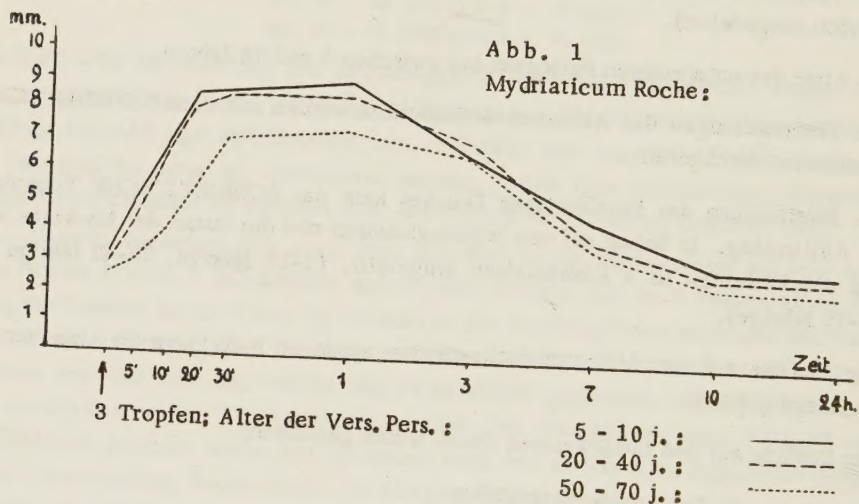
Ephedrin und Homatropin, mit dem neuen Mydriaticum Roche,

1. ein rascherer Wirkungseintritt
2. eine ausgiebigere und
3. eine kürzer dauernde Mydriatifizierung, erreichbar sind.

Dieses Resultat kommt auch dann zum Ausdruck, wenn die Wirkung der Mydriase bei den verschiedenen Altersstufen einzeln dargestellt wird.

Einfluss verschiedener Mydriatica auf die Pupillenweite:

Pupillendurchmesser



Einfluss verschiedener Mydriatica auf die Pupillenweite

Pupillendurchmesser

Abb. 3

Homatropin:

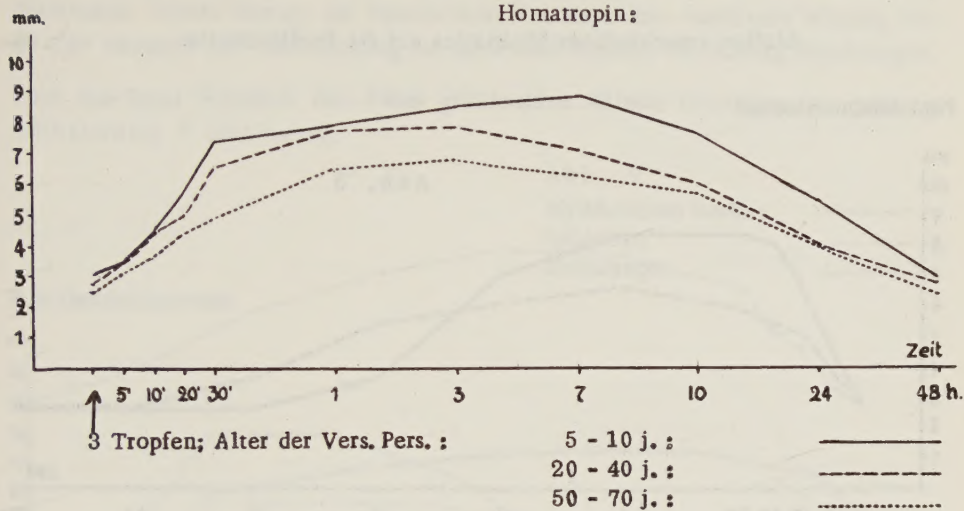
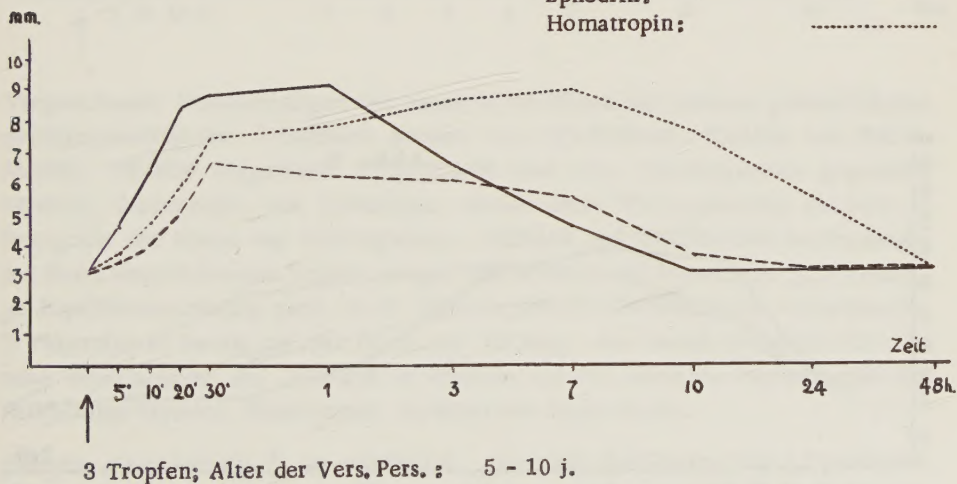


Abb. 4

Mydriaticum Roche:

Ephedrin:

Homatropin:



Einfluss verschiedener Mydriatica auf die Pupillenweite:

Pupillendurchmesser

Abb. 5

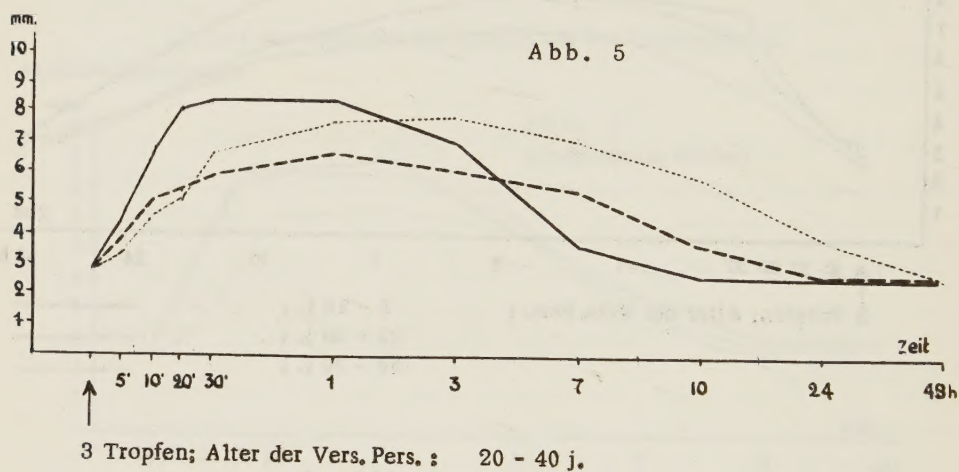
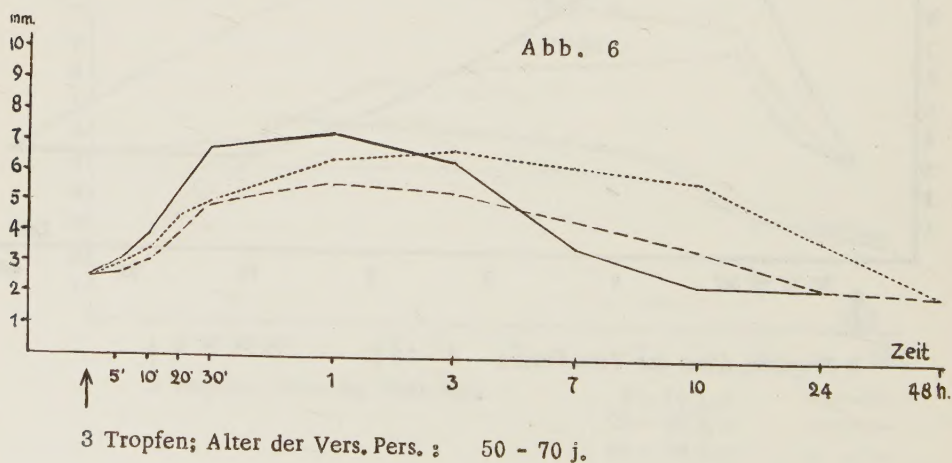


Abb. 6



Zusammenfassend lässt sich mit dem Mydriaticum Roche in Bezug auf Wirkung, Eintritt, Ausmass und Dauer der Mydriase folgendes sagen:

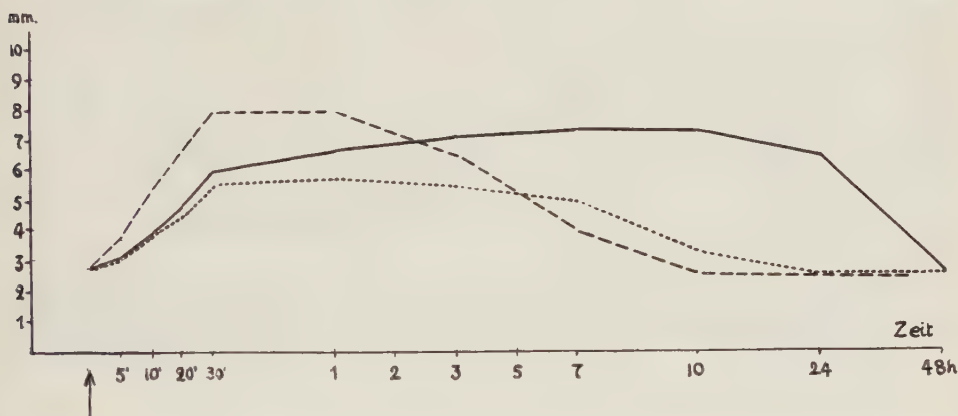
Die Wirkung beginnt nach 5-10 Minuten und erreicht nach 20-30 Minuten ihr Maximum. Dieses beträgt im Durchschnitt 7-9 mm. Die maximale Wirkung hält 30-120 Minuten an. Die Wirkung ist nach 6-10 Stunden vollständig abgeklungen.

Dass die neue Substanz den früher gebrauchten Mitteln überlegen ist, geht aus Abbildung 7 klar hervor.

Abb. 7

Mydriaticum Roche: -----
 Ephedrin:
 Homatropin: —————

Pupillendurchmesser



Vergleichende Untersuchungen des neuen Mydriaticum mit anderen gebräuchlichen pupillenerweiternden Substanzen wurden von STAENGLEN, VILMAR und BUCHMANN, TERNES ausgeführt. STAENGLEN fand eine Ueberlegenheit gegenüber Mydrial, Homatropin und Labotropin, sowohl beim Wirkungseintritt als auch in Bezug auf die Kürze der Wirkungsdauer. VILMAR und BUCHMANN beobachteten bei ihren vergleichenden Untersuchungen mit Mydrial und Pimetremid gleichmässige Pupillenerweiterung nach 30-40 Minuten und ein Abweichen des Verhaltens der 3 Präparate in Bezug auf die Dauer der Wirkung. Am besten schneidet hier das neue Mydriaticum ab, während in Hinsicht auf die erreichte Pupillenweite die Reihenfolge Mydrial, Pimetremid, Mydriaticum Roche lautet.

Aus der Abbildung 8 ist ersichtlich, dass nach Instillation von 3 Tropfen des neuen Mydriaticum eine ausgiebigere Pupillenerweiterung als nach Instillation eines Tropfens erzielt werden kann.* Von den Autoren, die sich mit der Prüfung

* 30 Versuchspersonen

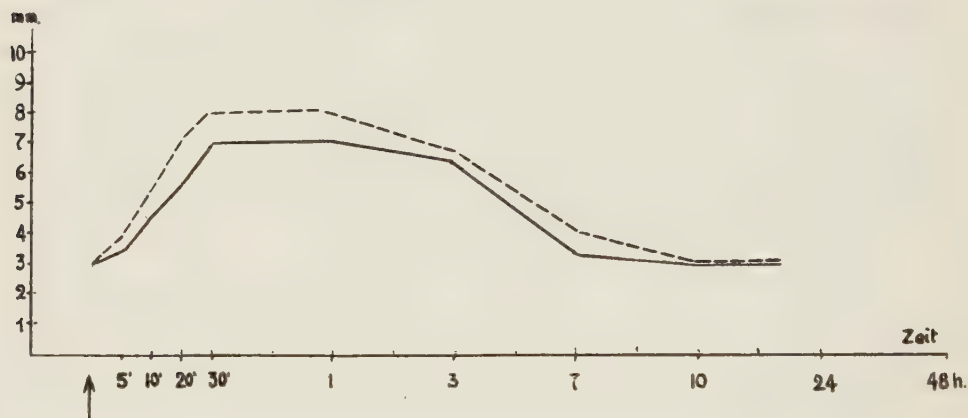
der Substanz befasst haben, instillierten HOLLWICH und ULMER, VILMAR und BUCHMANN jeweils einen Tropfen, TERNES hingegen 4 Tropfen. STAENGLER, der 100 Patienten je 2 und 50 je 1 Tropfen verabreichte, äusserte sich dahin, dass trotz der verschiedenen Dosierung die Wirkung in beiden Gruppen praktisch gleich war (2. Tropfen 3 Minuten nach dem 1.).

Veränderung der Pupillenweite nach Instillation von:

Abb. 8

1 und 3 Tropfen

Pupillendurchmesser



Zu Abbildungen 9a, b, c.

Aus unserer Untersuchungsreihe geht hervor, dass sich nach vorangegangener Pupillenerweiterung durch das Mydriaticum Roche eine rasche Pupillenverengerung durch die Instillation von Pilokarpin erzielen lässt, und dass bei gleichzeitiger Applikation beider Pharmaka die Mydriatifizierung eingeschränkt und abgekürzt wird. Vergleichen wir diese Ergebnisse mit den vorliegenden Literaturangaben, so finden wir, dass RINTELEN die rasche Rückbildung der Mydriase nach Pilokarpineinträufelung bei alten Patienten feststellte, und dass TERNES bei Pilokarpin-Instillation nach Homotropinanwendung die Ausgangswerte der Pupillenweite erst in der doppelten Zeit wie nach Applikation des neuen Mydriaticum beobachtete.

Abbildung 9a

Demonstriert die Beeinflussung der pupillenerweiternden Wirkung durch 2 Tropfen Pilocarpin 2%ig nach Anwendung des Mydriaticum Roche in üblicher Weise und zwar:*

Bei gleichzeitiger Instillation:

Abb. 9a

M: Mydriaticum Roche allein

P: + Pilocarpin

Pupillendurchmesser

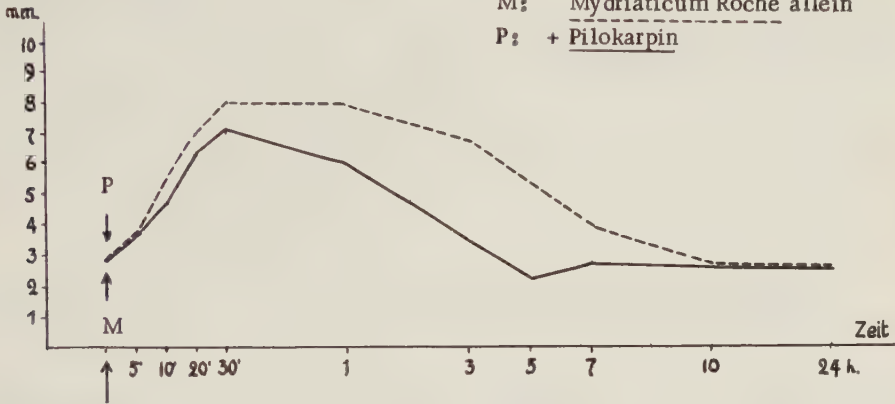
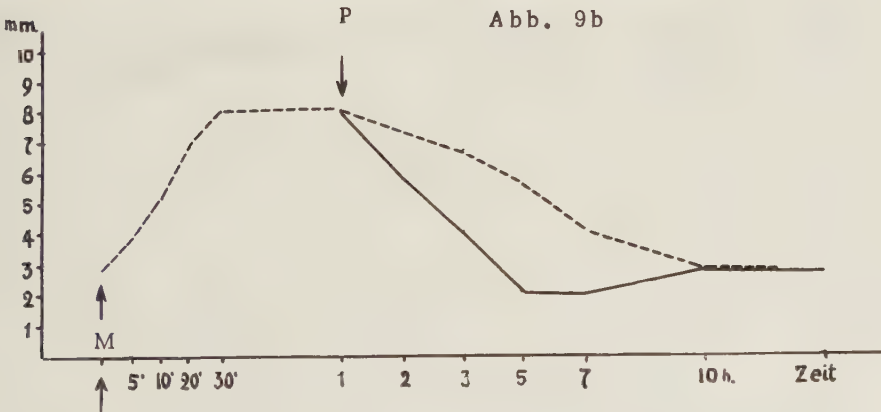


Abbildung 9b

Pilocarpin-Instillation während der Phase maximaler Pupillenerweiterung (nach 60 Minuten).

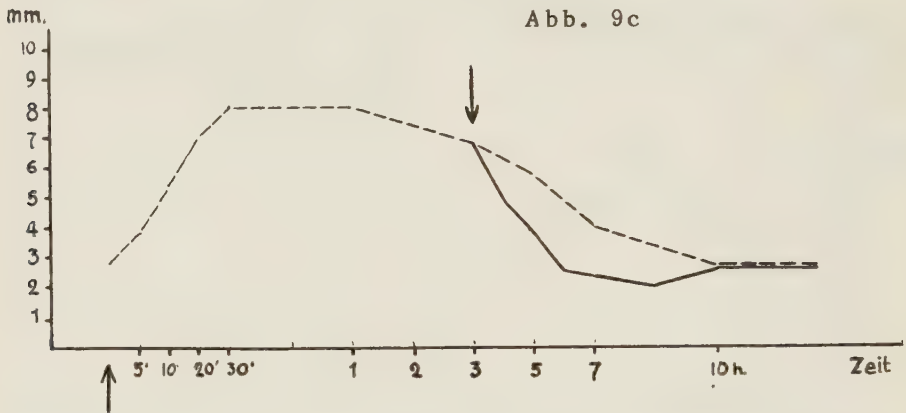


* 10 Versuchspersonen

Abbildung 9c

Pilocarpin-Applikation 3 Stunden nach der Anwendung des neuen Tropasäure-Derivates.

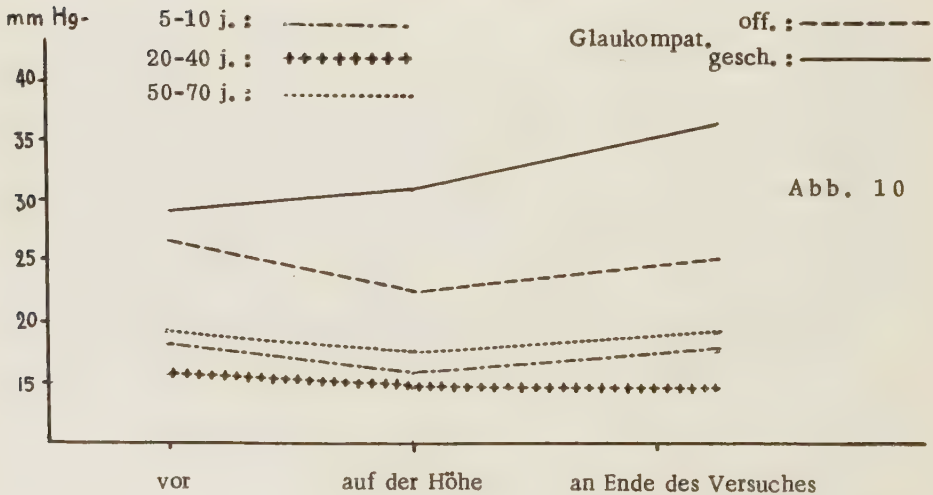
Pupillendurchmesser



Die Abbildung 10 zeigt die Beeinflussung des intraokularen Druckes durch Mydriaticum Roche:

- a) bei Augengesunden (Altersklassen: 5-10, 20-40, 50-70 Jahre)
- b) bei Glaukompatienten a': mit weitem Kammerwinkel
b': mit engem Kammerwinkel

Beeinflussung des intraocularen Druckes:



Diese graphische Darstellung zeigt, dass bei den untersuchten Augen augengesunder Patienten kein Einfluss auf die intraokulare Tension festzustellen war, und dass bei Glaukomkranken mit weitem Kammerwinkel nach geringer initialer Drucksenkung der Anfangswert nach 8 Stunden wieder erreicht wurde. Bei Glaukompatienten mit sehr engem Kammerwinkel tritt, wie zu erwarten, eine Drucksteigerung ein, die bis zu 11 mm Hg betrug.

Aus der Arbeit von HOF über Beeinflussung des Augendruckes durch die Mydriatica Syntropan und Veritol geht in Bezug auf das uns interessierende Syntropan, weil dem neuen Mydriaticum verwandt, hervor, dass es bei Fällen von Glaucoma simplex zu Drucksteigerungen kommen kann.

Abbildung 11 enthält die Darstellung der Beeinflussung der Akkommodation und zwar in 2 Gruppen:

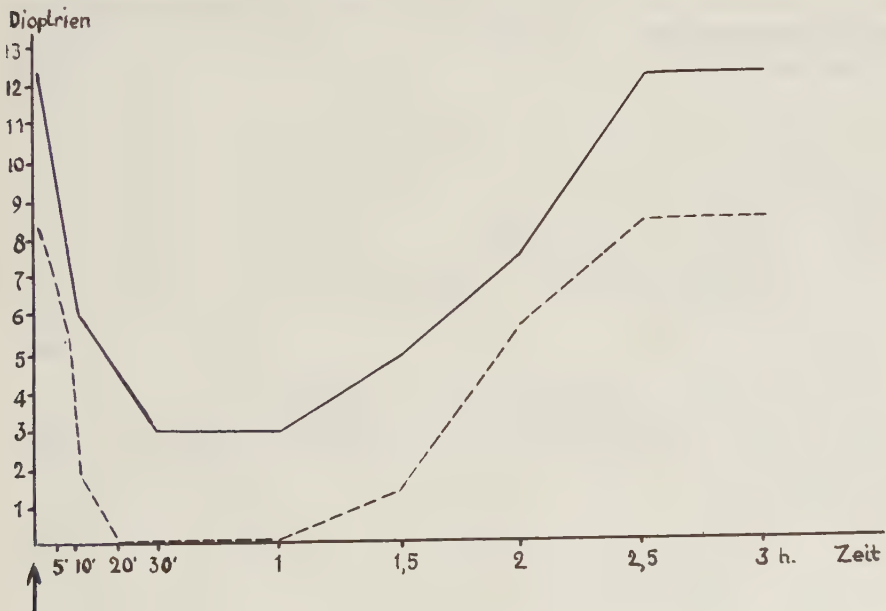
1. bei 10-20 jährigen
2. bei 20-40 jährigen

Beeinflussung der Akkommodation:

Abb. 11

Bei 10 - 20 j. : —————
 20 - 40 j. : - - - - -

Akkommodationsbreite (durchschnittlich)



Aus den Aufzeichnungen geht hervor, dass bei beiden Altersgruppen eine Beeinträchtigung der Akkommodationsbreite eintritt, mit einem Beginn nach etwa 5 Minuten und einem Maximum nach annähernd 20 Minuten. Die Beeinflussung hält eine Stunde an, um rasch abzusinken und nach 3 Stunden nicht mehr nachweisbar zu sein. Hervorgehoben jedoch sei die Feststellung, dass vollständige Cycloplegie nur bei den 20 - 40 jährigen festzustellen war.

Von Bedeutung bei der praktischen Verwendung eines diagnostischen Mydriaticums ist die Verhinderung einer Pupillenveränderung bei intensiver Belichtung, wie sie bei verschiedenen Untersuchungsgängen gebräuchlich sind. Zur Frage, inwieweit sich nach Anwendung des Mydriaticum durch hohe Lichtintensitäten die Pupillenweite modifizieren lässt, haben HOLLWICH und ULMER, STAENGLER, VILMAR und BUCHMANN Untersuchungen angestellt. Erstere stellten fest, dass bis zu einer Erweiterung auf 7 mm, mit einer starken Lichtquelle (Osram Glühbirne von 500 Watt), noch eine Pupillenveränderung auslösbar ist. STAENGLER konnte bei Kontrolluntersuchungen mit der neuen Zeiss-Spaltlampe bei stärkster Helligkeit des Lichtbüschels bei maximaler Pupillenweite keine Verengerungsreaktion nachweisen. VILMAR und BUCHMANN registrierten die Pupillenveränderungen fortlaufend mit dem Cüpper'schen Gerät und wiesen nach, dass die pupillomotorische Erregbarkeit nicht vollständig erlischt, jedoch die Pupillenweite durch den Lichteinfall keine nennenswerte Verengung erfährt.

Bei den eigenen Untersuchungen wurde eine Beeinflussung des Pupillenreflexes durch intensive Belichtung mit 2500 Lux versucht. In einem Zeitraum von 30 - 129 Minuten nach der Instillation des geprüften Mydriaticum war keine Pupillenreaktion mehr auslösbar.

Beurteilung

Die eingangs an ein gutes Mydriaticum gerichteten Postulate lassen sich in Bezug auf das Mydriaticum Roche folgendermassen beantworten:

1. Der Wirkungseintritt ist rasch (Maximum nach 20 M.)
2. Die Erweiterung ist ausgiebig (7-9 mm)
3. Die Wirkungsdauer ist kurz (Abklingen nach 2 Std.)
4. Der intraoculare Druck wird bei Augengesunden und Glaukomkranken mit weitem Kammerwinkel nicht erhöht. Bei Glaukompatienten mit sehr engem Kammerwinkel ergibt sich ein beachtlicher Druckanstieg. Das Mittel ist also in solchen Fällen als gefährlich zu bezeichnen.
5. Die Akkommodationsfähigkeit des Auges wird nur während 2 - 3 Stunden beeinträchtigt. Die Beeinflussung ist jedoch so starken Ausmasses, dass an die Verwendung des Pharmakons für die Skiaskopie gedacht werden kann. Da die Instillation der Tropfen im ersten Lebensdezennium nicht mit Sicherheit zur völligen Akkommodationslähmung führt, ist es den üblichen Pharmaka, wie Atropin und Scopolamin, als Cycloplegicum vor der Skiaskopie, unterlegen.

Zusammenfassung

Es wird über ein neues atropin-artiges, parasymphicolytisches Mydriaticum berichtet, das durch die Firma Hoffmann-La Roche entwickelt wurde.

Das Pharmakon zeichnet sich wegen seiner ausgiebigen und kurzdauernden Wirkung als gutes diagnostisches Hilfsmittel aus. Die Akkommodationsfähigkeit wird nur während 2 - 3 Stunden beeinträchtigt. Die Ausschaltung der Akkommodation, die nach mehrfacher Instillation der 0,5%igen Lösung erzielt wird, lassen das Mydriaticum auch für die Skiaskopie als brauchbar erscheinen; es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Cycloplegie bis zum 20. Lebensjahr nicht vollständig ist.

Im gesunden und im glaukomkranken Auge mit weitem Kammerwinkel ist keine Steigerung des Augeninnendruckes nachweisbar. Beim glaukomkranken Auge mit engem Kammerwinkel bleibt ein Anstieg des intraocularen Druckes allerdings nicht aus.

Literaturverzeichnis

1. HOF W.: Inaugural-Dissertation, Basel, 1955
2. HOLLWICH F. und ULMER E.: Klin. Mbl. Augenheilk. 129, 685-687, 1956
3. RINTELEN F.: Bibl. ophthal. Basel, Fasc. 47, S. 492, 493 1957
4. STAENGLER K.: Dtsch. med. Wschr. Bd. 82, 481-484, 1957
5. VILMAR K. F. und BUCHMANN H. H.: Ophthalmologica 135, 114-122, 1958
6. TERNES T.: Ophthalmologica 136, 78-82, 1958

Eine Publikation von R. Bernoulli (Ophthalmologica 137, 86, 1959), die nach Abschluss dieser Arbeit erschien, konnte nicht mehr in den Text aufgenommen werden.

